

## Suivi des cas d'effets indésirables des médicaments utilisés dans la prise en charge du Covid-19

Données au 8/12/2022

Dans le contexte de l'épidémie de Covid-19, nous avons mis en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée des traitements des patients atteints du Covid-19 en lien avec le réseau national des centres de pharmacovigilance.

Plusieurs enquêtes de pharmacovigilance contribuent ainsi à détecter des signaux de sécurité en vue de prendre des mesures de réduction des risques. Elles n'ont pas vocation à rendre compte de l'exhaustivité du nombre de cas d'effets indésirables réellement survenus en France chez les personnes traités pour un Covid-19. Les données issues de ces enquêtes et présentées dans cette synthèse ne peuvent en aucun cas conduire à une analyse comparative des traitements entre eux.

Les données de ces enquêtes sont discutées régulièrement au sein d'un comité spécifique de l'ANSM, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, les professionnels de santé et les patients. Elles sont présentées au comité scientifique permanent surveillance et pharmacovigilance.

Nous rappelons la nécessité de signaler tout effet indésirable observé chez les patients traités pour un Covid-19 auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de la région concernée ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère de la santé : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

<i>Suivi des médicaments utilisés dans la prise en charge du Covid-19 en dehors d'autorisations réglementaires</i> .....	2
Données recueillies.....	2
<i>Suivi des anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement du Covid-19</i> .....	4
Données recueillies avec Evusheld (tixagévimab / cilgavimab) .....	4
Données recueillies avec Xevudy (sotrovimab).....	6
Données recueillies avec Ronapreve (casirivimab / imdevimab).....	7
<i>Suivi des antiviraux utilisés dans le traitement du Covid-19</i> .....	9
Données recueillies avec Paxlovid (nirmatrelvir / ritonavir) .....	9



# Suivi des médicaments utilisés dans la prise en charge du Covid-19 en dehors d'autorisations réglementaires

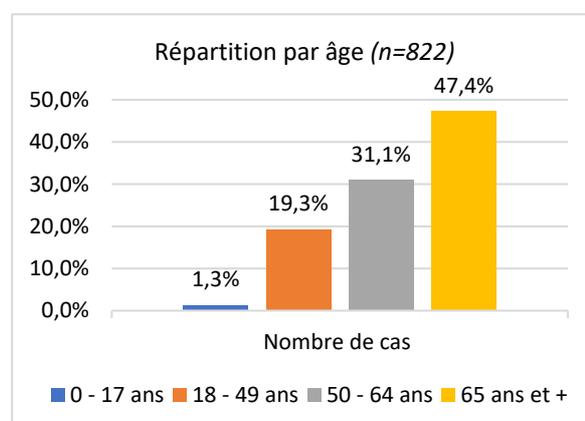
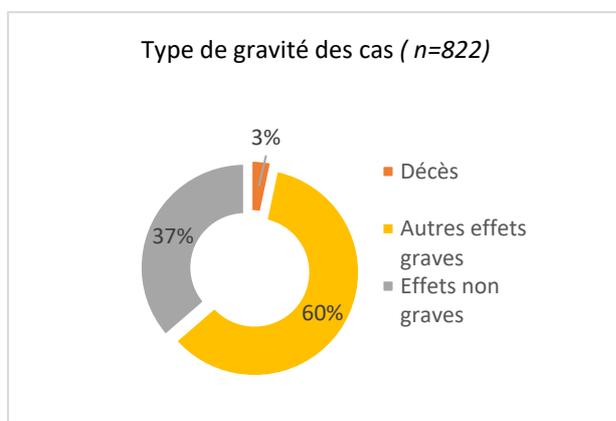
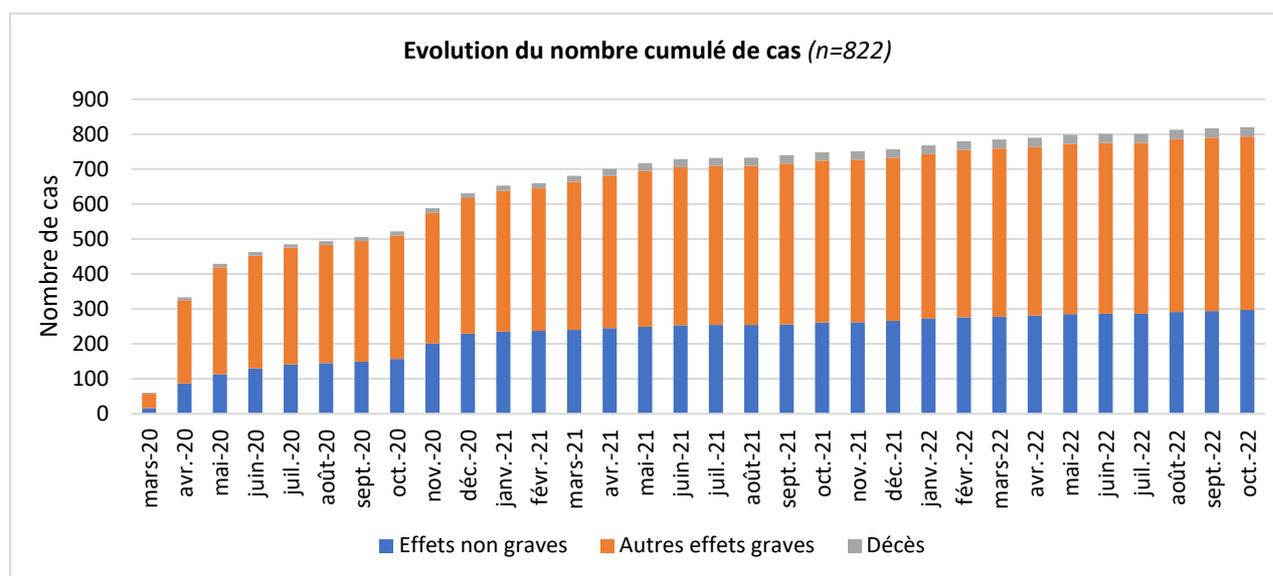
Source : données issues de la Base nationale de pharmacovigilance à la date du 1/12/2022.

CRPV rapporteur : Dijon

Cette enquête couvre l'analyse des cas d'effets indésirables déclarés avec les médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19 en dehors d'autorisations réglementaires, ainsi que les effets indésirables déclarés avec le tocilizumab, le remdesivir et la dexaméthasone. Les autres traitements avec autorisations réglementaires (Evusheld, Xevudy, Ronapreve et Paxlovid) font l'objet d'une évaluation séparée.

## Données recueillies

822 cas ont été déclarés au total depuis le début du suivi



## Faits marquants

Le CRPV de Dijon a analysé les cas d'effets indésirables à partir des données françaises de pharmacovigilance validées par l'ANSM jusqu'au 6/10/2022.

Le nombre de cas notifiés d'effets indésirables est toujours en baisse. Le profil des effets indésirables survenus avec les médicaments utilisés dans la prise en charge du Covid-19 est similaire aux bilans précédents. Les signalements récents concernent davantage les corticoïdes seuls et les macrolides (sans hydroxychloroquine) pour des effets indésirables majoritairement connus. Ces nouveaux cas ne constituent pas un signal à ce jour.

Le mésusage concernant l'ivermectine, l'azithromycine et l'hydroxychloroquine persiste, malgré les données n'ayant pas mis en évidence d'effet bénéfique en traitement curatif ou prophylactique du Covid-19.

## Nouveaux signaux potentiels

Aucun nouveau signal identifié sur la période.

## Nouveaux événements à surveiller

Aucun nouvel événement à surveiller sur la période.

## Signaux potentiels déjà sous surveillance

- Atteintes rénales et hépatiques sous Lopinavir/Ritonavir
- Événements thromboemboliques et troubles de la coagulation avec le tocilizumab.

## Événements déjà sous surveillance

- Augmentation du risque de thrombopénie induite à l'héparine
- Aggravation de la COVID-19 sous anti-inflammatoires non stéroïdiens

## Signaux confirmés

- Cardiotoxicité avec l'hydroxychloroquine seule ou en association
- Cas de mésusage avec certains médicaments et notamment hydroxychloroquine, azithromycine, zinc, ivermectine et vitamine D



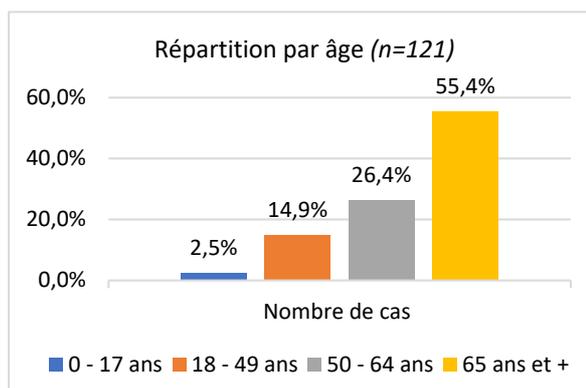
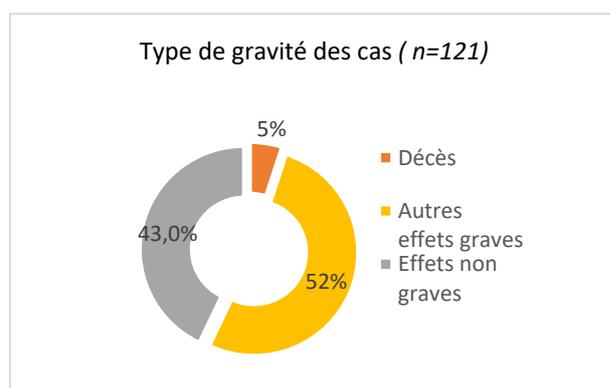
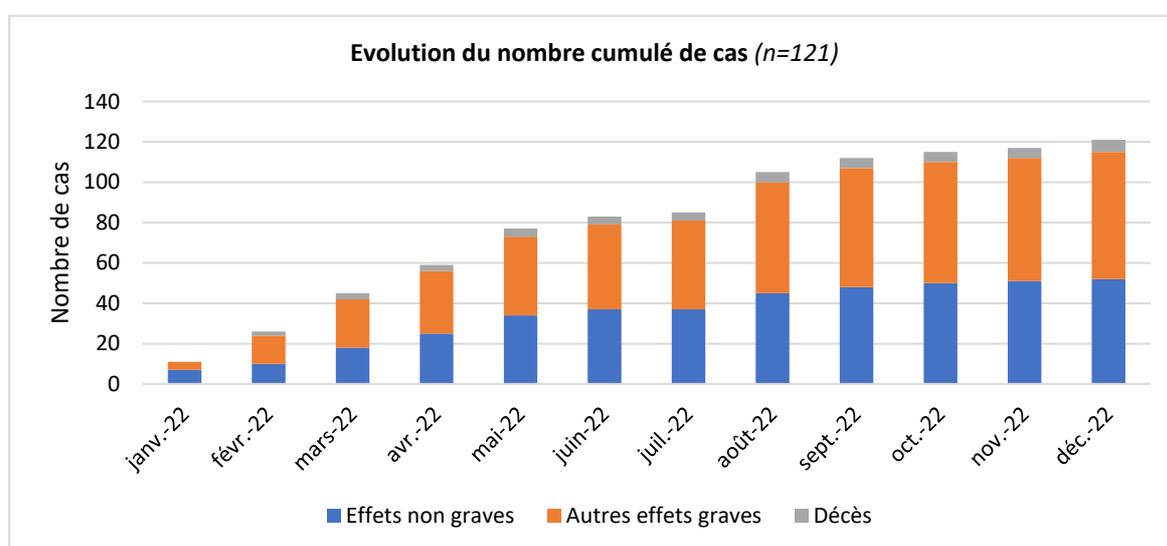
# Suivi des anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement du Covid-19

Source : données issues de la Base nationale de pharmacovigilance à la date du 8/12/2022.

CRPV rapporteur : Toulouse

## Données recueillies avec Evusheld (tixagévimab / cilgavimab)

121 cas au total  
depuis le début du suivi



## Faits marquants

Le CRPV de Toulouse a analysé les cas d'effets indésirables à partir des données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM jusqu'au 1/12/2022.

## Nouveaux signaux potentiels

Aucun nouveau signal identifié sur la période

## Nouveaux événements à surveiller

Aucun nouvel événement à surveiller sur la période

## Signaux potentiels déjà sous surveillance

- Inefficacité médicamenteuse

## Événements déjà sous surveillance

Aucun événement déjà sous surveillance

## Signaux confirmés

- Événements cardiovasculaires et/ou thromboemboliques

Sur la période, un nouveau cas a été rapporté chez un patient septuagénaire à très haut risque cardiovasculaire qui est décédé suite à un infarctus du myocarde et un arrêt cardiorespiratoire environ deux semaines après l'instauration du traitement dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2.

Au total, depuis le début du suivi, 32 effets indésirables cardiovasculaires et/ou thrombo-emboliques ont été rapportés avec Evusheld dont 5 thromboses veineuses profondes (TVP), 5 embolies pulmonaires dont 2 dans un contexte de TVP et 4 infarctus du myocarde/syndrome coronarien.

Les données de pharmacovigilance disponibles ne remettent pas en question l'appréciation du signal cardiovasculaire et thromboembolique observé dans les essais cliniques lors de l'autorisation de l'accès précoce d'Evusheld.

Pour rappel, le risque signal d'événements cardiovasculaires et/ou thromboemboliques figure déjà dans les documents d'information d'Evusheld ([notice et RCP](#)).

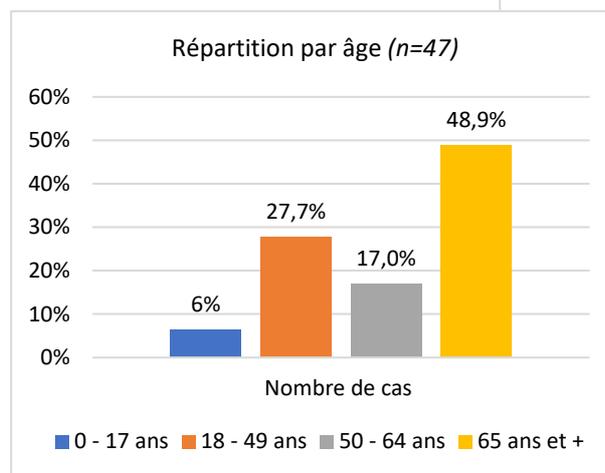
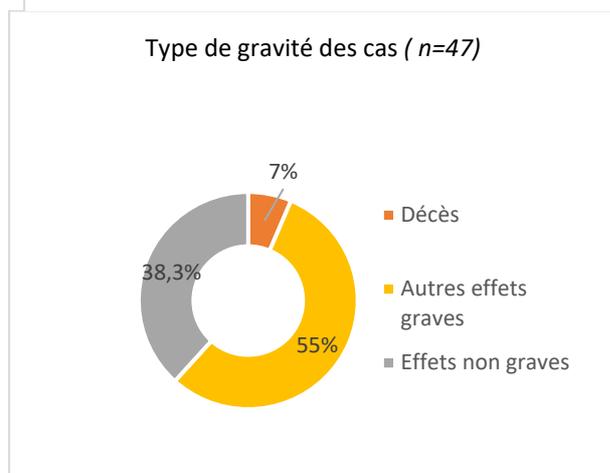
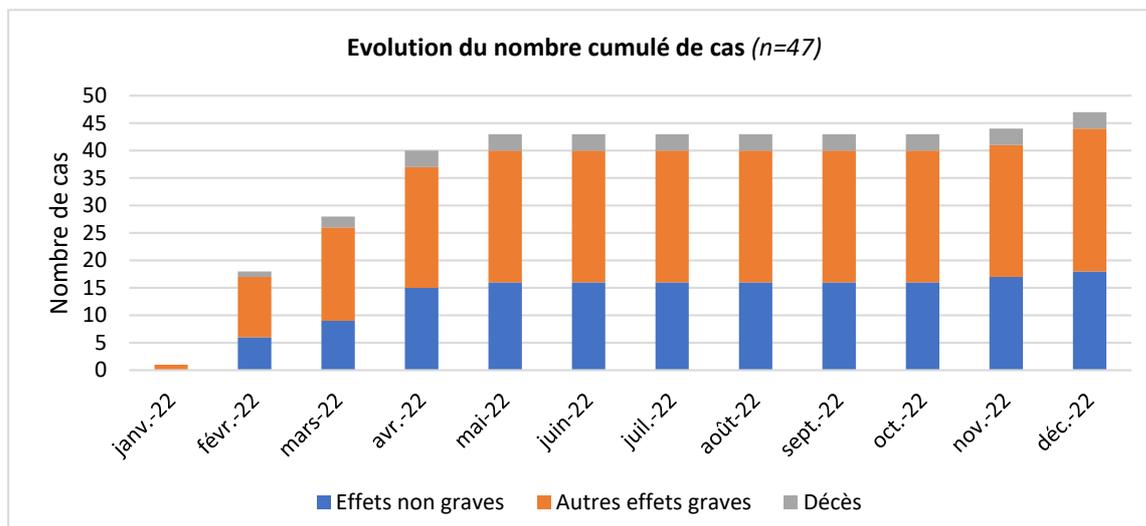
En supplément du signal d'événements cardiovasculaires et/ou thromboemboliques, les données disponibles indiquent une perte d'activité neutralisante de la bithérapie sur les variants circulant actuellement en France (variant Omicron BA.5 et ses sous-lignages dominants, dont BQ.1.1).

L'Agence européenne du médicament a [communiqué le 9 décembre 2022](#) sur la perte d'activité des anticorps monoclonaux face aux nouveaux variants du SARS-CoV-2.

En tout état de cause, il convient de soigneusement évaluer les bénéfices et les risques avant d'initier Evusheld chez les personnes à haut risque d'événements cardiovasculaires ou thrombo-emboliques. Les patients doivent être informés des signes ou symptômes évocateurs d'un événement cardiovasculaire (notamment douleur thoracique, dyspnée, malaise, sensation d'étourdissement ou d'évanouissement) et doivent consulter immédiatement un médecin si de tels symptômes surviennent.

## Données recueillies avec Xevudy (sotrovimab)

47 cas au total  
depuis le début du suivi



## Faits marquants

Le CRPV de Toulouse a analysé les cas d'effets indésirables à partir des données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM jusqu'au 1/12/2022.

### Nouveaux signaux potentiels

Aucun nouveau signal identifié sur la période

### Nouveaux événements à surveiller

Aucun nouveau signal identifié sur la période

## Signaux potentiels déjà sous surveillance

Aucun signal potentiel déjà sous surveillance

## Evénements déjà sous surveillance

- Réaction à la perfusion : effets attendus et listés dans le [résumé des caractéristiques du produit](#) de Xevudy
- Diarrhée : disproportion en défaveur du bras traité par rapport au bras placebo observée dans les essais cliniques
- Embolie pulmonaire
- Poussées hypertensives à distance de l'injection (plus de 24h)

## Signaux confirmés

Aucun signal n'a été confirmé à ce jour avec Xevudy.

Les données disponibles indiquent une perte d'activité neutralisante des anticorps monoclonaux sur les variants circulant actuellement en France (variant Omicron BA.5 et ses sous lignages dominants dont BQ.1.1).

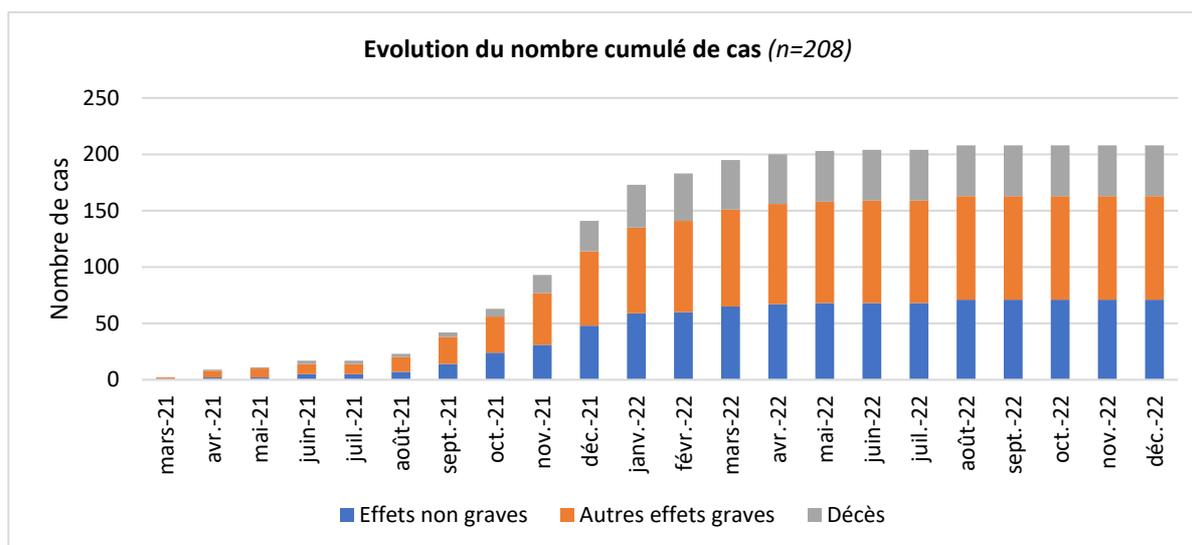
Lire aussi : [communiqué](#) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) du 9 décembre 2022 sur la perte d'activité des anticorps monoclonaux face aux nouveaux variants du SARS-CoV-2

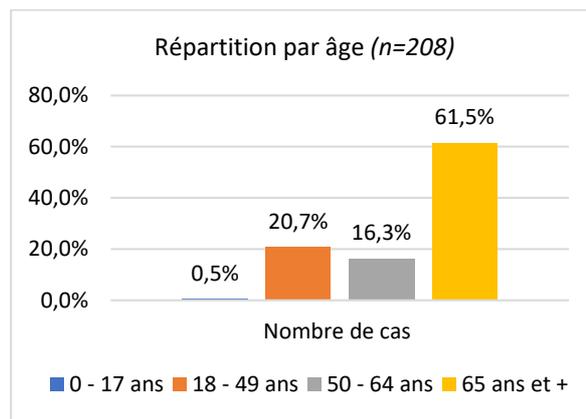
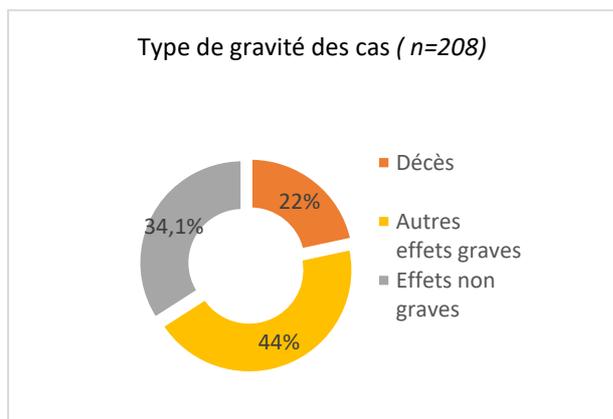
## Données recueillies avec Ronapreve (casirivimab / imdevimab)

### 208 cas au total

depuis le début du suivi

Aucun nouveau cas n'a été rapporté sur la dernière période de suivi





## Faits marquants

Le CRPV de Toulouse a analysé les cas d'effets indésirables à partir des données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM jusqu'au 1/12/2022.

### Nouveaux signaux potentiels

Aucun nouveau signal identifié sur la période

### Nouveaux événements à surveiller

Aucun nouvel événement à surveiller sur la période

### Signaux potentiels déjà sous surveillance

Aucun signal potentiel déjà sous surveillance

### Événements déjà sous surveillance

- Œdème aigu du poumon
- Mort subite

### Signaux confirmés

Aucun signal n'a été confirmé à ce jour avec Ronapreve.

Les données disponibles indiquent une perte d'activité neutralisante des anticorps monoclonaux sur les variants circulant actuellement en France (variant Omicron BA.5 et ses sous lignages dominants dont BQ.1.1).

Lire aussi : [communiqué](#) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) du 9 décembre 2022 sur la perte d'activité des anticorps monoclonaux face aux nouveaux variants du SARS-CoV-2.

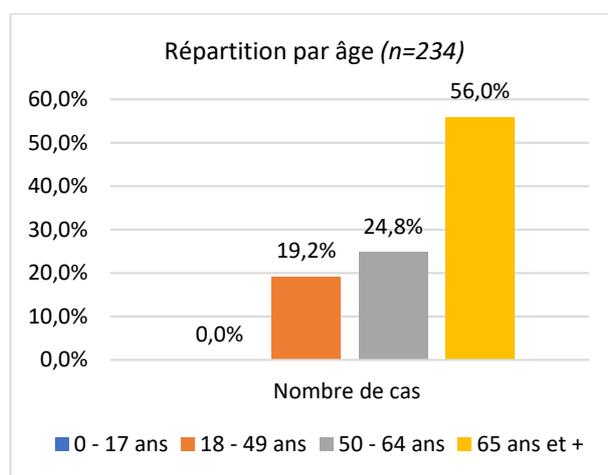
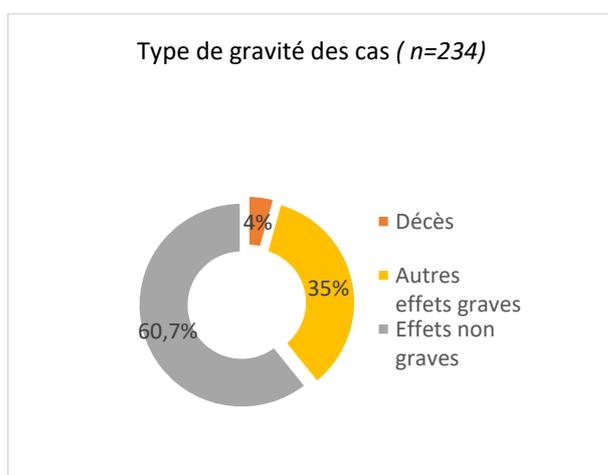
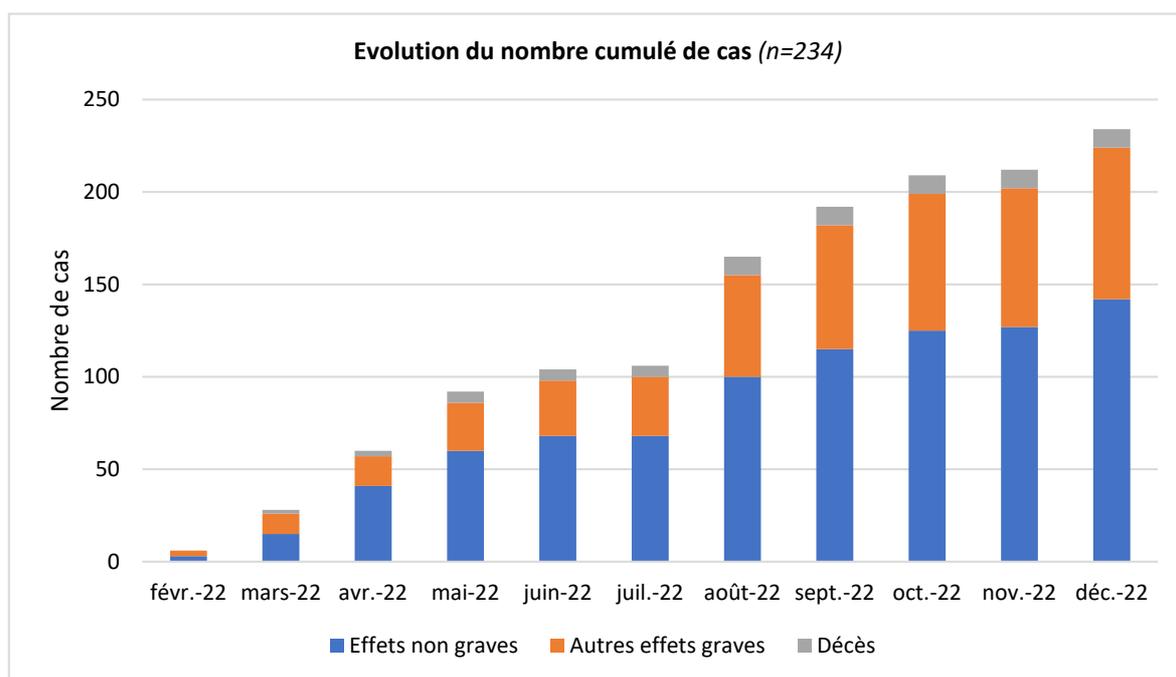
## Suivi des antiviraux utilisés dans le traitement du Covid-19

Source : données issues de la Base nationale de pharmacovigilance à la date du 8/12/2022.

CRPV rapporteur : Paris Pitié-Salpêtrière

### Données recueillies avec Paxlovid (nirmatrelvir / ritonavir)

**234 cas au total**  
depuis le début du suivi



## Faits marquants

Le CRPV de Paris Pitié-Salpêtrière a analysé les cas d'effets indésirables à partir des données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM jusqu'au 1/12/2022.

### Nouveaux signaux potentiels

Aucun nouveau signal potentiel sur la période.

### Nouveaux événements à surveiller

Aucun nouvel événement à surveiller sur la période.

### Signaux potentiels déjà sous surveillance

- Hypertension artérielle (HTA) / élévation de la pression artérielle : Dans la plupart des cas rapportés, l'élévation de la pression artérielle a été transitoire.

L'incidence des cas d'hypertension artérielle rapportés dans les essais cliniques du Paxlovid était faible (<1 %). Néanmoins, une disproportion était observée en défaveur du bras traité par rapport au bras placebo. Une analyse des cas d'hypertension artérielle rapportés avec Paxlovid est actuellement en cours au niveau européen.

Il est recommandé de prendre en compte ce signal potentiel dans le suivi des patients traités par Paxlovid notamment chez les personnes âgées, particulièrement à risque de complications graves provoquées par le Covid-19, dont l'HTA compliquée.

### Evénements déjà sous surveillance

- Interactions médicamenteuses : sur la période, quatre nouveaux cas graves ont été rapportés. *Le premier cas est une interaction avec le tacrolimus, le deuxième avec la fluindione, l'amiodarone et le bisoprolol, le troisième avec le bisoprolol et le dernier avec la dapsonne.* Le cas d'interaction avec le [tacrolimus](#) a entraîné un surdosage en celui-ci et une aggravation de l'insuffisance rénale préexistante chez le patient. Bien qu'il s'agisse d'une interaction connue et mentionnée dans le RCP, plusieurs cas d'interaction avec cet immunosuppresseur ont été rapportés depuis le début du suivi.

**L'ANSM rappelle la nécessité de prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses avant toute initiation de traitement par Paxlovid. En effet, le ritonavir, composant du Paxlovid, est un médicament à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses et dont les effets peuvent être importants.**

**En cas d'association avec un immunosuppresseur, dont tacrolimus**, un avis spécialisé est nécessaire au préalable de la mise sous traitement afin d'ajuster la dose de l'immunosuppresseur et de mettre en place autant que possible un suivi thérapeutique pharmacologique pendant et après le traitement par Paxlovid :

- Pour rappel, la Société française de pharmacologie et thérapeutique (SFPT) a publié des [recommandations thérapeutiques](#) avec des conduites à tenir pour les principales interactions médicamenteuses avec Paxlovid.
- De plus, un dispositif d'aide à la prescription et à la dispensation via un numéro vert a été mis en place pour aider les médecins et les pharmaciens à la gestion des interactions médicamenteuses lors de la prescription de Paxlovid ou de sa délivrance (Cf [DGS Urgent N° 2022-80 du 12/10/2022](#)).

La liste des interactions médicamenteuses est mise à jour régulièrement dans le cadre de l'AMM européenne. Il convient donc de consulter régulièrement [le résumé des caractéristiques](#)

[du produit du Paxlovid \(RCP\)](#) ainsi que les recommandations de la SFPT qui sont susceptibles d'évoluer en conséquence.

- Etats confusionnels : un nouveau cas grave été rapporté sur la période mais dans un contexte d'erreur médicamenteuse avec une initiation de Paxlovid sans adaptation posologique chez un patient avec insuffisance rénale modérée.
- Inefficacités

### **Signaux confirmés**

Aucun signal n'a été confirmé à ce jour avec Paxlovid.

